

Н. Н. Раткина, О. Ю. Батурина

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей
ул. Строителей, 5, Новокузнецк, 654005, Россия
E-mail: baturin@rdtc.ru

ОЦЕНКА ИММУННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ «СУХОГО ГЛАЗА»

Исследованы образцы сывороток крови 50 больных с первичным синдромом «сухого глаза» (ССГ). Показано, что нарушения системного иммунитета у больных имеют аутоиммунную природу, характеризуются дефицитом субпопуляций лимфоцитов и изменением пропорционального соотношения субпопуляций лимфоцитов с нарастанием CD8 Т-клеток; повышением содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). В сыворотке крови больных с ССГ обнаруживаются циркулирующие аутоантитела (антитела к Ig М и ДНК) в различных титрах. Наличие высоких титров аутоантител (более 1 : 80) является диагностическим признаком синдрома Шегрена.

Ключевые слова: синдром «сухого глаза», синдром Шегрена, иммунная система.

Проблема диагностики и лечения синдрома «сухого глаза» (ССГ) приобрела большую актуальность среди практикующих офтальмологов [1]. ССГ (синоним «роговично-конъюнктивальный ксероз») – это полиэтиологический симптомокомплекс, в основе патогенеза которого лежат нарушение стабильности прероговичной слезной пленки и патологические изменения конъюнктивы и роговицы глаза [2].

По данным Е. А. Егорова [2], в структуре первичных обращений к офтальмологу на долю ССГ приходится около 45 % случаев, однако заболевание маскируется другими нарушениями: хроническим блефаритом, блефароконъюнктивитом и т. д.

Важное значение в развитии ССГ имеют иммунологические нарушения. Предполагается, что подобные расстройства при ССГ имеют многофакторную природу и включают: синдром Шегрена (СШ), аутоиммунные нарушения (саркоидоз, СПИД, синдром «трансплантата против хозяина» и пр.), не связанные с СШ; влияние половых гормонов на иммунную регуляцию слезной железы, местные аутоиммунные нарушения (в слезной железе, конъюнктиве), связанные

с активацией CD4+ Т-лимфоцитов под действием экзогенных факторов.

СШ относится к аутоиммунной экзокринопатии. Он характеризуется лимфоплазмочитарной инфильтрацией

слезных и слюнных желез. Среди типов выделяют: 1-й тип – первичный СШ с поражением экзокринных желез в сочетании с васкулитами, вызванными образованием иммунных комплексов, а также лимфомой и псевдолимфомой; 2-й тип – вторичный СШ, ассоциированный с аутоиммунными заболеваниями (ревматоидный полиартрит, системная красная волчанка, системная склеродермия, дерматомиозит, узелковый периартериит и пр.) [3].

Развитие аутоиммунных процессов при СШ характеризуется разнообразными нарушениями клеточных и гуморальных иммунных реакций, в сыворотке крови больных обнаруживаются органоспецифические (к эпителию протоков слюнных желез и поджелудочной железы, париетальных клеток желудка, тиреоглобулину и т. д.) и органонеспецифические аутоантитела (ревматоидный и антигуклеарные факторы, антитела к ядерным рибонуклеопротеинам –

SS-A \ Ro и SS-B \ La, MR 3 антиген), повышенное содержание циркулирующих иммунных комплексов, криоглобулинемия [3; 4].

Главным фактором риска возникновения СШ считают иммуногенетические нарушения. Маркерами их в ряде случаев являются семейный характер патологии, а также связь с определенными локусами антигенов ги-

стосовместимости системы HLA-Dw 3 и В 8. Предполагается вирусная природа заболевания: роль играют вирусы герпеса (EBV, CMV, HHV-6), ретровирусы (HIV, HTLV-1), а также вирусы гепатитов В и С. Как следствие, возможно формирование иммунопатологических реакций [4].

Наряду с СШ исследователи выделяют аутоиммунопозитивную форму ССГ, при которой в сыворотке крови больных выявляются циркулирующие аутоантитела и иммунные комплексы, но титр их недостаточен для постановки диагноза СШ [5].

Доказано влияние половых гормонов на иммунную регуляцию слезных желез. Критическое снижение уровня андрогенов крови приводит к glandулярной атрофии ткани слезной железы, характеризующейся процессами некроза и апоптоза ацинарных клеток. Полагают, что апоптотические и некротические клеточные фрагменты являются источником аутоантигенов и запускают аутоиммунный ответ, как это известно для СШ [6].

Одним из индикаторов состояния иммунного статуса организма и развития аутоиммунных процессов является уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) крови. Известно, что длительная циркуляция в организме ЦИК приводит к формированию характерных отложений в тканях, повышенной агрегации и адгезии тромбоцитов, что, в свою очередь, способствует нарушению микроциркуляции крови, повреждению и некрозу тканей.

Цель исследования: изучить содержание субпопуляций лимфоцитов, циркулирующих иммунных комплексов и циркулирующих аутоантител (антитела к Ig M и ДНК) в сыворотке крови больных с ССГ.

Материал и методы

Исследованы образцы сывороток крови 50 больных с первичным ССГ. Возраст больных варьировал от 47 до 69 лет (в среднем 58,9 лет), из них женщин было 37 (74,0 %), мужчин – 13 (26,0 %). Диагноз ССГ был установлен на основании субъективных жалоб, сниженного теста Ширмера 1 (смачиваемость тест-полоски Ширмера более 15 мм за 5 мин.) и биомикроскопических признаков (инъекция глазных яблок,

пузырьки воздуха в слезной пленке, медленное разлипание конъюнктивы нижней переходной складки, слизисто-нитчатое отделяемое из конъюнктивальной полости, эпителиопатия роговицы и др.). СШ диагностировался согласно рекомендациям В. И. Васильева [3]. Из обследования были исключены пациенты, перенесшие кераторефракционные операции, а также использующие контактные линзы.

Контрольную группу составили 30 здоровых лиц в возрасте от 49 до 53 лет (в среднем 52,3 лет), из них женщин было 23 (76,7 %), мужчин – 7 (23,3 %). Все они имели нормальные результаты теста Ширмера 1 (смачиваемость тест-полоски менее 15 и более 30 мм за 5 мин.), отсутствие субъективных жалоб, характерных для ССГ, и биомикроскопических признаков воспаления переднего отрезка глаз. Обследуемые обеих групп сопоставимы по полу и возрасту.

Оценка иммунного статуса включала исследование субпопуляций лимфоцитов методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител. Изучали антитела против CD3 (маркер зрелых Т-лимфоцитов), CD4 (маркер Т-хелперов / индукторов), CD8 (маркер Т-киллеров / супрессоров), CD16 (маркер NK-клеток), CD20 (маркер зрелых В-лимфоцитов).

Содержание в сыворотке крови основных классов иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG определяли иммунотурбодиметрическим методом. Содержание циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови изучали методом преципитации в 3,5 % растворе полиэтиленгликоля. Исследовалось содержание аутоантител к IgM (ревматоидный фактор) и ДНК в сыворотке крови методом ИФА.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы Statistica 5.11. Количественные показатели в исследуемых группах сравнивали с использованием критерия Манна – Уитни.

Результаты исследования и обсуждение

При исследовании иммунного статуса отмечено незначительное повышение коли-

чества лимфоцитов у больных с ССГ по сравнению с контрольной группой.

В результате анализа субпопуляций лимфоцитов, у пациентов с ССГ установлен клеточный иммунодефицит: достоверное снижение абсолютного количества CD3 зрелых Т-лимфоцитов и CD4 Т-хелперов / индукторов по сравнению с данными контрольной группы ($p < 0,05$).

У части больных отмечено увеличение содержания CD8 Т-киллеров / супрессоров на фоне снижения содержания CD4 Т-хелперов / индукторов и достоверное изменение их пропорционального соотношения ($p < 0,001$). Предполагаем, что нарастание CD8 Т-клеток, обладающих супрессорным эффектом, обусловлено наличием аутоиммунного компонента в патогенезе изучаемого синдрома.

Со стороны гуморального иммунитета не обнаружено достоверных изменений абсолютного числа и процентного содержания CD20 зрелых В-лимфоцитов у обследованных больных по сравнению с контрольной группой.

У лиц основной группы обнаружены различные изменения концентрации трех классов иммуноглобулинов в сыворотке крови: IgG, IgM, IgA при сравнении с контрольной группой лиц ($p < 0,05$).

У части больных установлено достоверное повышение уровня ЦИК в сыворотке крови ($p < 0,001$). При обследовании пациентов с ССГ выявлялись циркулирующие аутоантитела (ревматоидный фактор, антитела к ДНК) в сыворотке крови в различных титрах. У пациентов контрольной группы циркулирующие аутоантитела в сыворотке крови не обнаружены.

У 9 лиц с ССГ на основании высоких титров аутоантител к IgM (более 1 : 80) установлен диагноз синдрома Шегрена. Максимальное увеличение уровней ЦИК ($127,5 \pm 36,5$ у. е.) наблюдалось у больных с синдромом Шегрена. Полагаем, что нарастание ЦИК и присутствие циркулирующих аутоантител в сыворотке крови больных с ССГ, вероятно, обусловлено аутоиммунным компонентом в патогенезе болезни различной этиологии.

На основании статистической обработки результатов иммунологического исследования мы предлагаем выделить:

1) простой ССГ, для которого характерно нормальное содержание ЦИК, отсутствие циркулирующих аутоантител (аутоантитела к IgM и ДНК) в сыворотке крови, сохранение нормального пропорционального соотношения субпопуляций лимфоцитов в иммунограмме крови;

2) ЦИК-позитивный ССГ характеризуется повышенным содержанием ЦИК, присутствием циркулирующих аутоантител в титре менее 1 : 80 в сыворотке крови, сохранением нормального пропорционального соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов в иммунограмме крови;

3) синдром Шегрена характеризуется наличием высоких титров аутоантител к IgM (более 1 : 80) в сыворотке крови, что соответствует диагностическим критериям, описанным в литературе [3];

4) иммуносупрессивный ССГ характеризуется увеличением абсолютного числа CD8 Т-супрессоров на фоне дефицита содержания CD4 Т-хелперов с изменением их пропорционального соотношения.

Заключение

Таким образом, нарушения системного иммунитета у больных с ССГ носят аутоиммунный характер, характеризуются дефицитом субпопуляций лимфоцитов и изменением пропорционального соотношения субпопуляций лимфоцитов с нарастанием CD8 Т-клеток, повышением содержания ЦИК в сыворотке крови. У пациентов обнаруживаются циркулирующие аутоантитела в различных титрах. Наличие высоких титров аутоантител в сыворотке крови больных является диагностическим признаком синдрома Шегрена. Результаты исследования согласуются с данными литературы [5].

Список литературы

1. Бржеский В. В., Сомов Е. Е. Диагностика и лечение больных с синдромом «сухого глаза». СПб., 2005.
2. Егоров Е. А. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии. М., 2004.
3. Васильев В. И. Болезнь Шегрена // Рус. мед. журн. 1998. Т. 6, № 18. С. 1206–1210.
4. Виноградов С. Ю., Матина В. Н. Синдром Шегрена: аутоиммунная экзокринопа-

тия // Дантист. 2001. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.dantist.stom.ru/010809/article14.shtml> (дата обращения 15.02.2009).

5. Tsubota K., Toda I., Yagi Y., Ogawa Y. Three different types of dry eye syndrome // *Cornea*. 1994. Vol. 13, № 3. P. 202–209.

6. Azzarolo A. M., Wood R. L., Mircheff A. K. Androgen influence on lacrimal

gland apoptosis, necrosis, and lymphocytic infiltration // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 1999. Vol. 40. P. 592–602.

Материал поступил в редколлегию 18.02.2009

N. N. Ratkina , O. Yu. Baturina

**Evaluation of Immunological Status
in Patients with Keratoconjunctivitis Sicca**

The paper presents immunological characteristics of serum levels in 50 patients with keratoconjunctivitis sicca (KCS), or dry-eye syndrome. Various disorders were identified in patients with KCS during immunological research including: the increase of circulating immune complexes (CIC); the presence of circulating autoantibodies (rheumatoid factor, antibodies to DNA); cellular immunodeficiency and ratio balance changes of T-lymphocytic subpopulation in blood immunogram. The authors consider that systemic immune disorders in patients with KCS demonstrate autoimmune characteristics and manifest themselves either by impaired action of circulating immune complexes and circulating autoantibodies, or by impairment of immunoregulatory mechanisms.

Keywords: dry-eye syndrome, Sjogrens syndrome, circulating immune complex.